

**PERBEDAAN RASIO EKSPRESI *RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR
FACTOR- κ B LIGAND* (RANKL) DAN *OSTEOPROTEGERIN* (OPG) PADA
PASIEN OTITIS MEDIA SUPURATIVA KRONIK
(OMSK) TIPE *MALIGNA* DAN *BENIGNA***

TESIS

**Disusun untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Spesialisasi I
Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher**



Oleh :

Fransiska Aprie Rian Parwitasari

S921108004

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I ILMU
KESEHATAN THT-KL FK UNS/RSUD DR. MOEWARDI
SURAKARTA**

2016

**PERBEDAAN RASIO EKSPRESI *RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR
FACTOR- κ B LIGAND* (RANKL) DAN *OSTEOPROTEGERIN* (OPG) PADA
PASIEN OTITIS MEDIA SUPURATIVA KRONIK
(OMSK) TIPE *MALIGNA* DAN *BENIGNA***

TESIS

Oleh

Fransiska Aprie Rian Parwitasari

S921108004

Komisi Pembimbing	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Pembimbing I	dr. Hadi Sudrajad, SpT.H.T.K.L,M.Si.Med NIP. 19660422 200012 1 001
Pembimbing II	dr. S. Hendradewi, SpT.H.T.K.L,M.Si.Med NIP. 19651121 201001 2 001

Telah dinyatakan memenuhi syarat

Pada tanggal, 2016

Mengetahui

KPS PPDS I IK T.H.T.K.L.

FK UNS Surakarta

dr. Hadi Sudrajad, SpT.H.T.K.L.,M.Si.Med
NIP. 19660422 200012 1 001

**PERBEDAAN RASIO EKSPRESI *RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR
FACTOR- κ B LIGAND* (RANKL) DAN *OSTEOPROTEGERIN* (OPG) PADA
PASIEN OTITIS MEDIA SUPURATIVA KRONIK
(OMSK) TIPE *MALIGNA* DAN *BENIGNA***

TESIS

Fransiska Aprie Rian Parwitasari/S.921108004

Dewan Penguji	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
	<u>Dra.Dyah Ratna Budiani,M.Si</u> NIP.196702151994032001
Penguji THT	<u>dr. Made Setiamika, Sp T.H.T.K.L.(K)</u> NIP. 195507271983121002
	<u>dr. Imam Prabowo, Sp T.H.T.K.L.</u> NIP. 197005132010011002
	<u>dr. Vicky Eko NH, M.Sc. SpT.H.T.K.L.</u> NIP. 19770914 2005011001
	<u>dr. Novi Primadewi, Sp T.H.T.K.L.,M.Kes</u> NIP. 197511292008122002
	<u>dr. Putu Wijaya K, SpTHT-K SpT.H.T.K.L.</u> NIP. 197806202011011004
	<u>dr. Dewi Pratiwi, Sp T.H.T.K.L.,M.Kes</u> NIK. 1981051520130201

Telah dinyatakan memenuhi syarat
pada tanggal.....2016
Mengetahui,
Kepala Program Studi
PPDS THT-KL FK UNS

dr. Hadi Sudrajad, SpT.H.T.K.L., M.Si.Med
NIP. 19660422 2000121001

PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini, Peneliti :

Nama : Fransiska Aprie Rian Parwitasari

NIM : S921108004

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa judul tesis yang berjudul **“Perbedaan Rasio Ekspresi *Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand (RANKL)* dan *Osteoprotegerin (OPG)* pada Pasien Otitis Media Supurativ Kronik (OMSK) Tipe *Maligna* dan Tipe *Benigna*”** adalah betul-betul karya saya sendiri. Hal-hal yang bukan karya saya, dalam tesis tersebut diberi tanda *citasi* dan ditunjukkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan tesis dan gelar yang saya peroleh dari tesis tersebut.

Surakarta, 2016

Yang Membuat Pernyataan

Fransiska Aprie Rian Parwitasari

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

A. IDENTITAS

Nama : dr. Fransiska Aprie Rian Parwitasari
NIM : S921108004
Tempat/ Tanggal Lahir : Jogjakarta, 2 April 1974
Agama : Katolik
Kenis Kelamin : Perempuan

B. RIWAYAT PENDIDIKAN

1. SD Kanisius Gayam : Lulus tahun 1986
2. SMPN 1 Jogjakarta : Lulus tahun 1989
3. SMAN 8 Jogjakarta : Lulus tahun 1992
4. FK UNS : Lulus tahun 1999
5. PPDS I IK THT-KL FK UNS Surakarta : Juli 2011 – sekarang
6. Magister Ilmu Biomedik Pasca Sarjana UNS : Juli 2011 – sekarang

C. RIWAYAT KELUARGA

1. Nama Orang Tua : Antonius Heru Riyanto
Hubertina Endang Isni Hartati
2. Nama Suami : Leonardus Tri Wahyudi, ST, MBA
3. Nama Anak : Albert Agung Andika
Angela Aletta Ayudika

B. RIWAYAT PEKERJAAN

1. Dokter IGD Rumah Sakit Thamrin Pondok Gede Tahun 1999-2001
Jakarta
2. Dokter PTT Puskesmas Semanu II Gunungkidul Tahun 2001-2003
Jogjakarta
3. Dokter IGD RS Annisa Cikarang Bekasi Tahun 2003-2008
4. Dokter IGD RS Awal Bros Bekasi Tahun 2008-2011

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur Penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kasih atas segala rahmat dan karuniaNya, sehingga Penulis dapat menyusun dan menyelesaikan tesis ini, sebagai salah satu persyaratan dalam memperoleh gelar sebagai peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok – Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret / RSUD dr. Moewardi Surakarta.

Dengan segala kerendahan dan ketulusan hati bahwa tanpa bimbingan semua staf pendidik dan bantuan semua pihak yang terlibat, maka karya ilmiah ini tidak akan bisa diselesaikan. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih yang tidak terhingga kepada yang terhormat :

1. Prof. Dr. Ravik Karsidi, Drs.,MS, selaku rektor UNS, penulis mengucapkan terimakasih atas kesempatan pendidikan yang diberikan kepada penulis.
2. Prof. Dr. Hartono, dr., M.Si, selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNS, penulis mengucapkan terimakasih atas kesempatan pendidikan yang diberikan kepada penulis.
3. dr. Endang Agustinar, M.Kes, selaku Direktur RSUD dr. Moewardi, penulis mengucapkan terimakasih atas kesempatan pendidikan diberikan kepada penulis.
4. dr. Made Setiamika, SpT.H.T.K.L. (K) selaku Kepala Bagian / SMF Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L. Fakultas Kedokteran UNS, penulis

mengucapkan terimakasih atas kesempatan, semua nasehat, dukungan, bimbingan selama menjalani program studi.

5. dr. Hadi Sudrajad, SpT.H.T.K.L, M.Si.Med selaku pembimbing I dan Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L. FK UNS/RSUD Dr.Moewardi, penulis mengucapkan terimakasih atas kesempatan, semua nasehat, dukungan, serta bimbingan selama penyusunan tesis ini
6. dr. S. Hendradewi, SpT.H.T.K.L,M.Si.Med selaku pembimbing II yang telah memberikan nasihat, dukungan dan bimbingan pada penyusunan tesis ini.
7. dr. Vicky Eko NH, M.Sc. SpT.H.T.K.L. selaku Sekretaris Program Studi PPDS 1 Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L. FK UNS/RSUD dr.Moewardi Surakarta, penulis mengucapkan terimakasih kesempatan, semua nasehat, dukungan, bimbingan selama menjalani program studi.
8. Seluruh staf pengajar Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L. FK UNS :
 - Almarhum Prof. EM. Dr. Muhardjo, dr., DHA, Sp T.H.T.K.L.(K)
 - dr. Sudarman, SpT.H.T.K.L.(K)
 - dr. Djoko SS, SpT.H.T.K.L. (K), MBA, MARS, M.Si
 - dr. Sutomo Sudono, SpT.H.T.K.L.(K)
 - dr. Bambang Suratman, SpT.H.T.K.L.(K)
 - dr. Imam Prabowo, SpT.H.T.K.L.
 - dr. Putu Wijaya Kandhi, SpT.H.T.K.L.
 - dr. Novi Primadewi, SpT.H.T.K.L.

- dr. Dewi Pratiwi, SpT.H.T.K.L., M.Kes
- dr. Niken Dyah A.K , SpT.H.T.K.L., M.Kes
- dr. Bayu Aristanto, SpT.H.T.K.L.

Penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya atas segala bimbingan dan arahan selama proses pendidikan dan penyelesaian penelitian ini

9. Seluruh staf pengajar Ilmu Kesehatan THT-KL di RS jejaring :

- DR. dr. Iwan Setiawan Adji, SpT.H.T.K.L.
- dr. Anton Christanto, SpT.H.T.K.L., M.Kes
- dr. Eko Tavip, SpT.H.T.K.L.
- dr. Sunaryo, SpT.H.T.K.L.
- dr. Doni Hartanto, SpT.H.T.K.L., M.Kes

Penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya atas waktu, bantuan, bimbingan dan arahan selama proses pendidikan dan penyelesaian penelitian ini.

10. Prof. Dr. Ambar Mudigdo, SpPA(K) selaku Kepala Bagian Patologi Anatomi UNS, penulis mengucapkan terimakasih atas kesempatan dalam melakukan penelitian dan penyusunan tesis ini.

11. Dra. Dyah Ratna Budiani, M.Si selaku penguji dan Ketua Bidang Penelitian Bagian Patologi Anatomi FK UNS, penulis mengucapkan terimakasih atas bimbingan, perhatian dan kesediannya meluangkan waktu serta masukan yang diberikan selama penyelesaian tesis ini.

12. dr. Ari Natalia Probandari, MPH.,PhD selaku pembimbing metodologi penelitian dan statistik, penulis mengucapkan terimakasih atas semua nasihat serta bimbingan pada penyusunan tesis ini.
13. Terimakasih kepada seluruh staff dan karyawan Bagian Patologi Anatomi RSUD dr. Moewardi dan FK UNS atas semua kerjasama dalam pelaksanaan penelitian ini.
14. Terimakasih kepada seluruh pasien OMSK di bagian T.H.T.K.L. RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang telah bersedia menyetujui *informed consent* dan menjadi sampel penelitian ini.
15. Terima kasih kepada teman sejawat residen T.H.T.K.L. dan seluruh paramedis RSUD dr. Moewardi dan semua pihak yang telah membantu baik secara langsung maupun tidak langsung.
16. Terimakasih kepada kedua orang tua Antonius Heru Riyanto dan Hubertina Endang Isni H yang selalu mendoakan dan memberi dukungan, semangat kepada penulis. Tak lupa kepada Ibu Mertua Ignatia Sumirah serta kedua Adikku yang selalu memberikan dukungan dan semangat kepada penulis.
17. Terimakasih kepada suami tercinta Leonardus Tri Wahyudi, ST,MBA dan anak-anakku Albert Agung Andika dan Angela Aletta Ayudika terima kasih yang tidak terhingga atas segala kesabaran, pengertian, pengorbanan, dorongan semangat, cinta, kasih sayang dan doa yang tulus sehingga penelitian ini dapat diselesaikan.

18. Terimakasih kepada semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung dalam proses pendidikan dan penyusunan tesis ini.

Pada kesempatan ini pula Penulis menyampaikan maaf yang setulus-tulusnya kepada semua guru, teman sejawat, paramedis dan karyawan di lingkungan Bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta / RSUD dr.Moewardi Surakarta atas semua kesalahan selama menempuh pendidikan dokter spesialis.

Penulis menyadari karya ilmiah ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu saran dan kritik yang membangun sangat diharapkan, agar dikemudian hari penulis dapat menghasilkan karya yang lebih baik lagi.

Semoga Tuhan Yang Maha Kasih memberkati kita dan penelitian ini sehingga bermanfaat bagi kita semua, Amin.

Surakarta, 2016

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	v
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvii
DAFTAR SINGKATAN	xviii
ABSTRAK	xx
ABSTRACT.....	xxi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	4
E. Orisinilitas Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Anatomi Telinga Tengah.....	6

B. Otitis Media Supurativa Kronik	8
C. Kolestomatoma.....	14
D. <i>Receptor Activator of Nuclear Factor-κB Ligand (RANKL)</i> ..	20
E. <i>Osteoprotegerin (OPG)</i>	22
F. Kolestomatoma, RANKL, OPG dan Destruksi Tulang	24
G. Kerangka Teori.....	27
H. Kerangka Konsep	29
I. Hipotesis	29
BAB III METODE PENELITIAN	30
A. Rancangan Penelitian	30
B. Tempat dan Waktu Penelitian	30
C. Populasi	31
D. Sampel	31
E. Besar Sampel	32
F. Teknik Pengambilan Sampel.....	32
G. Variabel Penelitian	33
H. Definisi Operasional.....	33
I. Alat Penelitian	35
J. Cara Kerja.....	36
K. Etika Penelitian.....	39
L. Pengolahan Data	39
M. Alur Penelitian	40

BAB IV	HASIL PENELITIAN	41
	A. Deskripsi Karakteristik Sampel	41
	B. Deskripsi dan Perbandingan Ekspresi RANKL, OPG dan Rasio RANKL/OPG	43
BAB V	PEMBAHASAN	49
BAB VI	KESIMPULAN DAN SARAN	54
	A. Kesimpulan	54
	B. Saran	54
	DAFTAR PUSTAKA	55
	LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Orisinilitas Penelitian	5
Tabel 4.1 Deskripsi Karakteristik Sampel	42
Tabel 4.2 Deskripsi Ekspresi RANKL, OPG dan Rasio RANKL/OPG	43
Tabel 4.3 Uji Beda RANKL, OPG, dan rasio RANKL/OPG antara Pasien OMSK Tipe <i>Maligna</i> dengan Pasien OMSK Tipe <i>Benigna</i>	45

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Anatomi Telinga	5
Gambar 2.2.	Telinga Tengah	6
Gambar 2.3.	Algoritma OMSK jenis tidak bahaya	12
Gambar 2.4.	Algoritme penatalaksanaan OMSK jenis bahaya	13
Gambar 2.5.	Biomolekuler kompleks interaksi RANKL-RANK-OPG.....	20
Gambar 2.6	Jalur aktivasi RANKL/RANK dalam osteoklastogenesis	21
Gambar 2.7.	Rasio RANK/OPG.....	23
Gambar 2.8.	Mekanisme Destruksi Tulang oleh Kolesteatom	25
Gambar 4.1	<i>Boxplot</i> Perbandingan IDS RANKL antara Pasien OMSK Tipe <i>Maligna</i> dan Tipe <i>Benigna</i>	44
Gambar 4.2	<i>Boxplot</i> Perbandingan IDS OPG antara Pasien OMSK Tipe <i>Maligna</i> dan Tipe <i>Benigna</i>	44
Gambar 4.3	<i>Boxplot</i> Perbandingan IDS Rasio RANKL/OPG antara Pasien OMSK Tipe <i>Maligna</i> dan Tipe <i>Benigna</i>	45
Gambar 4.4	A. Pengecatan IHC ekspresi RANKL, B. Pengecatan IHC ekspresi OPG, C. Pengecatan HE pada OMSK tipe <i>benigna</i> dengan pembesaran 400x pada optilab miroskop olympus CX.21 yang difoto dengan <i>software</i> kamera Scopelimage 9.0 (HIC)	47
Gambar 4.5	A. Pengecatan IHC ekspresi RANKL, B. Pengecatan IHC ekspresi OPG, C. Pengecatan HE pada OMSK tipe <i>maligna</i> dengan pembesaran 400x pada optilab miroskop olympus CX.21 yang difoto dengan <i>software</i> kamera Scopelimage 9.0 (HIC).....	48

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. *Ethical Clearance*

Lampiran 2. Formulir Persetujuan

Lampiran 3. Kuesioner Penelitian

Lampiran 4. Data Hasil Penelitian

DAFTAR SINGKATAN

AP-1	: <i>Activator Protein 1</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
DCs	: <i>Dendritic Cells</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
M-CSF	: <i>Macrophage-Colony Stimulating Factor</i>
MIF	: <i>Macrophag Migration Inhibitory Factors</i>
MITF	: <i>Microphthalmia Associated Transcription Factor</i>
MMPs	: <i>Matrix Metalloproteinases</i>
NFATc1	: <i>Nuclear Factor of Activated T-cells 1</i>
OBL	: <i>Osteoblast</i>
OMSK	: <i>Otitis Media Suppurativa Kronik</i>
OPG	: <i>Osteoprotegerin</i>
OCL	: <i>Osteoclast</i>
OCIF	: <i>Osteoclasts Inhibitor Factor</i>
OSCAR	: <i>Osteoclast-Associated Receptor</i>
PGE	: <i>Prostaglandin E</i>
RANKL	: <i>Receptor activator of Nuclear Factor-κB Ligand</i>
RANK	: <i>Receptor Activator of Nuclear Factor-κB</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
TR1	: <i>TNF Receptor-like molecule 1</i>
TRAF	: <i>TNF Receptor Ascociated Factor</i>

TRAP : *Tartrate Resistant Acid Phosphatase*

TNFRSF : *Tumor Necrosis Factor Receptor Super Family*

TGF- β : *Transforming Growth Factor-beta*

ABSTRAK

PERBEDAAN RASIO EKSPRESI *RECEPTOR ACTIVATOR OF NUCLEAR FACTOR- κ B LIGAND* (RANKL) DAN *OSTEOPROTEGERIN* (OPG) PADA PASIEN OTITIS MEDIA SUPURATIVA KRONIK (OMSK) TIPE *MALIGNA* DAN *BENIGNA*

Fransiska Aprie Rian Parwitasari, Hadi Sudrajad, Sarwastuti Hendradewi

Bagian IlmuKesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher,
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Latar belakang : Otitis Media Supuratif Kronis (OMSK) merupakan penyakit yang sering terjadi di negara berkembang dan komplikasi yang menyertainya masih merupakan problem utama. OMSK tipe *maligna* merupakan suatu kondisi dimana terjadi gangguan resorpsi dan destruksi tulang sehingga dapat menyebabkan komplikasi. Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand (RANKL) dan Osteoprotegerin (OPG) merupakan faktor yang mengontrol osteoklastogenesis. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui perbedaan rasio ekspresi RANKL dan OPG pada OMSK tipe *maligna* dan tipe *benigna*

Metode : Penelitian ini merupakan observasional analitik dengan desain *cross-sectional*. Sebanyak 24 sampel terdiri dari 2 kelompok sampel yaitu 14 sampel OMSK tipe *maligna* dan 14 sampel OMSK tipe *benigna* menggunakan pemeriksaan imunohistokimia dengan perhitungan IDS.

Hasil : Pemeriksaan secara Imunohistokimia dari 24 sampel yang terdiri dari 14 OMSK tipe *maligna* dan 14 OMSK tipe *benigna* didapatkan IDS Rasio RANKL/OPG pada OMSK tipe *maligna* $12,19 \pm 11,69$ lebih tinggi daripada rasio RANKL/OPG pasien OMSK tipe *benigna* $1,75 \pm 1,13$. Uji beda rasio RANKL/OPG menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p = 0,008$).

Kesimpulan : Terdapat perbedaan rasio ekspresi RANKL/OPG pada pasien OMSK tipe *maligna* dan OMSK tipe *benigna*.

Kata kunci : OMSK tipe *maligna*, OMSK tipe *benigna*, Rasio RANKL/OPG

ABSTRACT

THE DIFFERENCE BETWEEN RECEPTOR ACTIVATOR NUCLEAR FACTOR- κ B LIGAND (RANKL) AND OSTEOPROTEGERIN (OPG) RATIO EXPRESSION IN PATIENTS WITH CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA (CSOM) MALIGNANT AND BENIGN TYPES

Fransiska Aprie Rian Parwitasari, Hadi Sudrajad, Sarwastuti Hendradewi

Department of Ear, Nose, and Throat- Head and Neck Surgery,
Faculty of Medicine, University of Sebelas Maret
Surakarta

Background : Chronic Suppurative Otitis Media (CSOM) is a common disease in developing countries and its accompanying complications are still a major problem. CSOM malignant type is a condition where an interruption resorption and bone destruction that can lead into complications. Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand (RANKL) and Osteoprotegerin (OPG) is a key factor that controls osteoclastogenesis. The purpose of this study was to determine the ratio differences of RANKL and OPG expression in CSOM malignant type and benign type

Method : This study was an analytic observational study with cross-sectional design. There were 24 samples consisted of two groups of samples with 14 samples of CSOM malignant type and 14 samples of benign type, used immunohistochemical examination with IDS calculation.

Result : Immunohistochemistry examination of 24 samples consisted of 14 CSOM types of malignant and 14 benign types obtained IDS ratio RANKL / OPG in Omsk type of malignant 10.18 10.96 higher than the ratio of RANKL / OPG patients Omsk 1.75 benign type 1, 13. Different test RANKL / OPG ratio showed a significant difference ($p = 0.024$).

Conclusion : There are differences in the expression of RANKL / OPG ratio in patients CSOM malignant type and benign types. The expression of RANKL / OPG ratio in patients with CSOM malignant type are stronger than benign type.

Key words : CSOM malignant type, CSOM benign type, RANKL/OPG Ratio

